Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen
Direktor: Professor Dr. H. Beumer

Akrocephalosyndaktylie
kombiniert mit
Cutis marmorata teleangiectatica congenita

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 15. Februar 1939

von
Fritz Vorwerk
aus Lohe (Westfalen)

GÖTTINGEN 1940
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. Krantz
Berichterstatter: Prof. Dr. Beumer

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1939

Erscheinungsformen, die zu den Seltenheiten zu zählen sind, verdienen immer allgemein bekannt zu werden. Wenn dieses schon für das alltägliche Leben Geltung hat, so ganz besonders für die Wissenschaft. Sehr häufig trägt gerade in der Medizin jede Einzelheit oder Seltenheit dazu bei, das Wissen um den Menschen, um sein Werden und seine Entwicklung entscheidend weiterzubringen. Dieser Forderung wird man um so eher nachkommen, wenn ein Gebiet berührt wird, dem von jeher das größte Interesse entgegengebracht worden ist. Es ist das Gebiet der Mißbildungen.

Vielfach finden wir, daß Mißbildungen sich in der mannigfaltigsten Weise kombinieren. Neben Schädeldeformitäten sehen wir solche des Gesichts, der Brust- und Bauchorgane, der Gliedmaßen und oft des ganzen Skelettsystems. In diesen Fällen wird man sich oft die Frage vorlegen, ob es sich dabei um ein zufälliges Zusammentreffen oder aber um eine gesetzmäßige Zusammengehörigkeit handelt; denn jedes dieser Teilsymptome — wie Turmschädel, Wolfsrachen usw. — kann allein auftreten. Andererseits aber tritt bei einer Kombination von mehreren Mißbildungen oft ein gewisses System immer wieder hervor, so daß Gruber von „gekoppelten Mißbildungen" spricht.

Es ist nicht so sehr eine theoretische — theoretisch insofern, als es die Medizin natürlich interessiert zu erfahren, wie man sich den Vorgang alles uns faßbaren Lebens am einleuchtendsten vorzustellen hat — als vielmehr eine Angelegenheit, der gerade heute eine ungeheuer praktische Bedeutung zukommt: in anatomisch-pathologischer, in klinischer und nicht zuletzt in bevölkerungspolitischer Hinsicht.

Folgenden Fall, der in dieses Gebiet führt, möchte ich mitteilen.

Es handelt sich um ein 6½ Jahre altes, etwa 7 cm zu kleines Mädchen mit eigenartiger, an Myxöden erinnernde grober Physionomie. Bisher ist es immer ganz gesund, munter und leistungsfähig gewesen. Es lispelt etwas, kann das „sch" noch nicht aussprechen. Geistig ist es aber sonst dem Alter entsprechend. Auffallend ist bei dem Mädchen die Haut. Vornehmlich an Händen und Füßen und an den Nates sieht man eine blauweiße Marmorierung, die bei leichtem Druck vollkommen verschwindet. Es sind also dunkelblau durchschimmernde Gefäße mit zahlreichen Verästelungen, die im Hautniveau liegen.

Nach Fortfall des Druckes schießt das Blut wieder ein, so daß das alte Bild des nävusartigen Rankengeflechts wieder wahrnehmbar ist.

Weiterhin zeigt das Mädchen Veränderungen an Händen und Füßen.

Die Hände machen einen unproportionierten, plumpen, tatzenförmigen Eindruck; der 2. und 3. Finger rechts sind besonders dick, der Mittelfinger ist deutlich ulnarwärts verbogen. Auf dem Röntgenbild erscheinen die Phalangen kurz und im Bereich der Diaphyse verdickt. Die Mittel- und Endphalange des rechten Mittelfingers weist eine deutliche ulnare Deviation auf. Es besteht keine knöcherne Syndaktylie, die Knochenkerne sind normal.

An den Füßen sieht man beiderseits Syndaktylien zwischen 2. und 3. Zehe. Die Nägel sind gut differenziert. Röntgenologisch ergeben sich keine pathologischen Veränderungen; die Syndaktylie betrifft nur die Weichteile.

Bei Betrachtung des Kopfes fällt uns die eigenartige Schädel- und Gesichtsform auf. Es findet sich ein hoher kurzer Schädel; das Hinterhaupt ist jedoch leicht abgeflacht und die Stirn fällt steil ab. Es besteht kein Exophthalmus. Die Nasenwurzel ist breit und eingezogen. Mund, Rachen und Kiefer weisen nichts Abnormes auf. Im Röntgenbild sind tiefe Impressiones digitatae zu sehen; die Kranz- und Hinterhauptsnaht sind normal. Die Schädelbasis zeigt keine pathologischen Veränderungen; die Sella ist unverändert (s. Abb. 1, 2 u. 3).

In der Familie ist diese Anomalie, oder irgendein Teilsymptom, ganz unbekannt. 6 Geschwister, alles Mädchen, sind vollkommen gesund. Nur die Großmutter mütterlicherseits hatte ein ausgedehntes Muttermal über dem linken Auge.

Berücksichtigen wir nun, daß die Gliedmaßen Deformitäten aufweisen und gleichzeitig der Schädel und das Gesicht Besonderheiten zeigen, so wird durch den Gesamteindruck der Verdacht erweckt, daß es sich um eine leichte Form eines akrocephalen Schädels handelt. Und unser Verdacht wird umsomehr zutreffend sein, als beides sehr häufig kombiniert aufzutreten pflegt. Dieses Syndrom ist im Jahre 1906 von Apert als Akrocephalosyndaktylie bezeichnet worden. Es ist ein Mißbildungstypus, der einen bestimmten Komplex von Anomalien aufweist, dessen hervorstechenden Merkmale am Schädel und den Gliedmaßen meist schon bei der Geburt deutlich ausgeprägt sind.

Der Schädel ist abnorm hoch und sein Gipfel liegt dicht hinter der vorderen Fontanelle. Die Scheitelbeine fallen schroff ab. Die Stirn ist hoch und steil, das Hinterhaupt ist schwach entwickelt. Außerdem bestehen Syndaktylien an Händen und Füßen, die nach Günther [13] in verschiedenen Graden auftreten können. Er unterscheidet folgende Typen:

Typus	Syndaktylie		
A	Weichteilsyndaktylie 2.—3. Zehe	1) symmetrisch	2) asymmetrisch
B	Syndaktylie 3.—4. Finger	1) „	2) „
C	2—3-strahlige Syndaktylie an 3—4 Extremitäten		
D	4-strahlige Syndaktylie (außen 1 Strahl) an 1—4 Extremitäten		
E	5-strahlige Syndaktylie an 1—4 Extremitäten (meist 4).		

Relativ am häufigsten scheint die Kombination des Turmschädels mit dem Typus A der symmetrischen Syndaktylien zu sein. Auch das Bild unseres Krankheitsfalles gehört hierher. Außer diesen klassischen Anomalien finden sich bei den meisten der in der Literatur beschriebenen Fälle noch viele andere schwere Defekte, so daß Wigert [45] glaubt, es handelt sich um eine ausgebreitete Skelettkrankheit, bei der Schädel, Gesicht, Hände, Füße, Wirbelsäule und Gelenke der Extremitäten die Prädilektionsstellen bilden.

Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3

Nach Günther [13] sind bis 1931 im Schrifttum 54 Beobachtungen mitgeteilt worden. Seit dieser Zeit sind in der mir zugänglichen Literatur weitere 31 Fälle von Akrocephalosyndaktylie veröffentlicht worden. Ich möchte nicht über jeden einzelnen Fall berichten, sondern die besonderen klinischen Erscheinungsformen, die sich außer den typischen Symptomen noch finden, kurz aufzeichnen.

Schädelanomalien:

Der Schädel ist unregelmäßig, unsymmetrisch. In einem Fall (Eckhardt [10]) weist er eine Eiform auf. In der Mehrzahl der Beobachtungen ist die Stirn steil ansteigend, doch teilt Bussola [6] einen Fall mit, wo die rüsselartige Stirn einen leistenförmigen Vorsprung hat. Eckhardt [10], Liceaga [18] und Waardenburg [40] berichten, daß die Frontalhöhlen mächtig nach vorn ausgeladen sind. Bei Gruber [14] wird ein Fall mit Archinencephalie beschrieben. In mehreren Fällen wird eine Ausbuchtung der mittleren Schädelbasis nach unten erwähnt (Lordose). Über Veränderungen der Sella ist in keinem Fall etwas gesagt. 2 Fälle werden mitgeteilt, wo die Hinterhaupts- und Kranznaht noch nicht geschlossen sind (Eckhardt [10], Waardenburg [40]. Pfeilnaht und Fontanelle waren in folgenden Mitteilungen offen: Eckhardt [10], Gruber [14], Waardenburg [40].

Das Gesichtsskelett weist mehrere Besonderheiten auf. Häufig ist eine Asymmetrie festgestellt.

Man findet Nasenanomalien: Sattelnase, Papageiennase, Septumverbiegungen.

Pathologische Augenbefunde sind fast regelmäßig. Exophthalmus: Chotzen [8] 3 mal, Flinker [12], Waardenburg [40] u.a. Hypertheleorismus (Chotzen [8], Waardenburg [40]). Strabilismus und Nystagmus (Eckhardt [10], Chotzen [8]). Sehnervenatrophie (Bussola [6]). Schrägstellung der Lidspalten: Antimongoloide Schrägstellung Waardenburg [40].

Kiefer und Gebiß weisen ebenfalls Anomalien auf. Lippen-, Gaumen- und Kieferspalte (Bussola [6], Eckhardt [10], Gruber [14], Waardenburg [40]). Oder der Gaumen ist anormal schmal und eng (Chotzen [8] alle 3 Fälle, Flinker [12], Roch [29]) u.a. Im Falle Bronfenbrenner [4] war die Uvula gespalten. Zuweilen Zahnanomalien, wie Lückengebiß, offener Biß. Verspätete Dentition: der 1. Zahn trat erst nach 18 Monaten auf (Bronfenbrenner [4]). Im Falle Gruber's [14] war die Zunge nur als Rachenzunge gebildet.

Anomalien der Extremitäten:

Überwiegend sind es häutige Syndaktylien. Wenn Günther [13] bis ins einzelne gehende, bestimmte Typen annimmt, so ergeben sich doch bei Durchsicht des Materials fließende Übergänge.

Endphalangen und Ossifikationszentren einiger Mittelhandknochen fehlen (Bussola [6], Eckhardt [10], Liceaga [18]). Oder aber es besteht eine Überzahl: Polysyndaktylie (Gruber [14]) und in andern Fällen überzählige Metacarpen.

Auch knöcherne Synostosen werden gefunden.

Löffelförmige Hände, die zu einem unförmigen Klumpen verschmolzen sind (Eckhardt [10]). Oder die Hände machen den Eindruck von Flossen (Gruber [14]).

Oft sind die Nägel gut differenziert, doch findet man in mehreren Fällen eine gemeinsame Nagelplatte (Eckhardt [10]) u.a.

Nicht nur die Hände weisen diese Anomalien auf, sondern Arme und Beine können ebenfalls mit Deformitäten behaftet sein. Ankylosen der Schultern und Ellenbogen. Bei Flinker [12] waren Schulter- und Hüftgelenke luxiert.

Auch nervöse Störungen kommen vor: Intelligenzdefekte, Migräneanfälle, Idiotie (Wigert [45], Waardenburg [40]. Daneben geistig vollkommen normale Fälle.

Weitere Abnormitäten wurden noch in den meisten Fällen gefunden. Chotzen [8] beobachtete doppelte Haarwirbelbildung. Spina bifida fand sich in 2 Fällen, Kryptorchismus in 5. Angeborene Herzfehler 2 mal, daneben eine beiderseitige Leistenhernie und in demselben Fall auch eine Nabelhernie. Gruber [14] konnte eine polycystische Entwicklungsstörung der Nieren feststellen. Einmal eine angeborene Struma (Eckhardt [10]). Weiter findet man cervikale und sakrale Skelettdefekte: Lordose und Skoliose der Wirbelsäule, Ankylosen der einzelnen Wirbelkörper. (Siehe Übersichtstabelle).

Äußerst bemerkenswert ist nun, daß bei unserer Patientin die Akrocephalosyndaktylie mit Hautaffektion vergesellschaftet ist. Säthre [31] beobachtete einen Fall, wo sich beiderseits der Wirbelsäule ein segmentaler Riesennävus zeigte. Günther [13] weist auf die Kombination der Akrocephalosyndaktylie mit Nävus depigmentosus hin. Die Hautanomalie, wie sie in unserem Falle vorliegt, ist in Verbindung mit der Akrocephalosyndaktylie bisher noch nicht mitgeteilt worden.

Die marmorierte Haut ist bei der Patientin dauernd vorhanden, wenn auch in der Intensität wechselnd, wie es von der Cutis marmorata perstans beschrieben wird. Das Erscheinungsbild nimmt eine Mittelstellung ein zwischen der Livedo reticularis oder Cutis marmorata und der Livedo racemosa. Die Livedo racemosa beruht auf entzündlicher Grundlage, vornehmlich handelt es sich um eine Endarteriitis luica. Bei unserem Kinde kommt diese Ätiologie nicht in Frage; vielmehr nehmen wir an, daß hier eine sehr selten beobachtete angeborene Entwicklungsstörung der Haut vorliegt im Sinne einer Cutis marmorata teleangiektatica congenita (C. m. t. c.), oder wie das Krankheitsbild auch genannt wird, Nävus angiektades disseminatus congenitus. Diese normale Beschaffenheit der Haut ist zum ersten Male 1922 von van Lohuizen [19] beschrieben, von der Cutis marmorata sowie Livedo racemosa abgegrenzt und charakteristisch als C. m. t. c. bezeichnet worden. Wegen der Seltenheit dieses Erscheinungsbildes will ich die spärlichen Mitteilungen im Schrifttum kurz erwähnen.

Van Lohuizen [19] beobachtete ein 14 Tage altes Mädchen, rechtzeitig geboren, das bei der Geburt am ganzen Körper „blaue Flecke" aufwies. Vorhanden war ein blaues Netzwerk mit blassen Maschen, die größer als die bei einer Cutis marmorata eines Säuglings waren. Außerdem fand sie blaue Flecke, die 2—4 qcm groß und unregelmäßig begrenzt waren, und dazu einige stark hervortretende, geschlängelte Venen. Bei Anämisierung blieben nur einige braunrote Pünktchen auf der Haut zurück. An einigen Stellen innerhalb der

Maschen des Netzwerkes entstanden kleine „Hautdefekte", die 1—2 mm tief und mit einer Kruste bedeckt waren. Andere Abweichungen waren bei dem Kinde nicht zu beobachten. Dermatoskopisch waren die Kapillaren vermehrt, zu breit und durch Anastomosen verbunden. In den Flecken waren die Kapillaren zu Lakunen verbreitert. In der Familie keine ähnliche Hautabweichung bekannt.

Etwas später wurde von Gilse van West [44] ein zweiter ähnlicher Fall einer C. m. t. c. beschrieben. Es bestanden zahlreiche angeborene „blasse Feuermale" im Gesicht und am Kopf, sowie ein Angiom an der rechten Stirnhälfte. Daneben bestand eine blauweiße Marmorierung der rechten Brusthälfte und des rechten Armes, die nach dem Rücken zu in eine violette Farbe überging. Ebenfalls Hautdefekte und Narbenbildung. Auf dem Rücken fanden sich dunkelblau durchschimmernde Gefäße mit Verzweigungen, die das Hautniveau überragten.

Brünauer [5] beschreibt in Pfaundlers Handbuch der Kinderheilkunde zwei weitere Fälle.

Der C. m. t. c. ähnliche Bilder hat Thompson [37] bei Geschwistern gesehen. Doch begann die Krankheit angeblich erst im ersten Lebensmonat bzw. 4. Lebensjahr.

Im neusten Schrifttum ist dieses Krankheitsbild bei einem 15 Monate alten Kinde ausführlich von Waldecker [41] beschrieben worden. Bei der Geburt war bereits eine Rötung ausgedehnter Hautanteile vorhanden, die sich ohne therapeutische Beeinflussung in den nächsten Monaten abschwächte. Große Anteile der Körperoberfläche waren in ziemlich symmetrischer Anordnung befallen. Besonders die unteren Extremitäten waren der Sitz der Krankheitsveränderungen. Auch hier netzförmige Zeichnungen, die in einer weinroten, streifigen Hyperämie bestanden. In diesen flächenhaften Rötungen waren dunkelrote Bezirke vorhanden, die sich als Teleangiektasien erwiesen.

Bei der Schwester des Kindes waren im Bereich der Interskapulargegend, sowie oberhalb des Schulterblattwinkels in einem handtellergroßen Bezirk zahlreiche Teleangiektasien vorhanden. An der Wange, am Kinn, am Leib und in den Kniekehlen waren deutlich geschlängelte Venen festzustellen.

Hereditäres und familiäres Auftreten der Akrocephalosyndaktylie.

Die Zahl der im Schrifttum veröffentlichten Einzelfälle der Akrocephalosyndaktylie ohne familiäre Belastung ist so bedeutend, daß es verständlich ist, wenn über die Erblichkeit heute noch viele Unklarheiten bestehen. Auch Apert glaubte, daß es sich um Einzelfälle handele. Doch ist mehrfach über hereditäres und familiäres Vorkommen berichtet worden.

Christiansen [9] beobachtete das Bild bei Bruder und Schwester.

Weil [43] sah 2 Geschwister mit diesem Anomalienkomplex.

Norwig [25] teilt Fälle bei 2 Geschwistern mit: Bruder und Schwester im Alter von 17 Jahren. Noch 3 Geschwister, die in den ersten Lebensmonaten starben, hatten dieselben Deformitäten.

Im Falle Roch [29] war die Schwester des Patienten „geistesschwach" und hatte mißgestaltete Hände.

Folgende heriditäre Formen dieses Komplexes sind beschrieben worden:

Ogilvie und Posel [26] konnten dieses Krankheitsbild bei Mutter und Kind feststellen.

Sittig und Baumrück [35] stellen einen Fall vor, wo die Schwester des Patienten ebenfalls Turmschädel und Syndaktylien an den Fingern gehabt hat.

In Bussola's [6] Fall sah die Mutter akrocephalieähnlich aus.

Carpenter [7] konnte die Akrocephalosyndaktylie bei 3 Geschwistern und einem Familienmitglied mütterlicherseits feststellen.

Bei Mutter und Tochter sah Weech [42] ebenfalls die Akrocephalosyndaktylie.

Säthre [31] bei einer Schwester der Mutter der Kranken und bei einem Bruder der Großmutter: also durch 3 Generationen.

Nach Waardenburg [40] gehören auch die Fälle Chotzen's [8] hierher: Vater und 2 Söhne hatten eine Akrocephalosyndaktylie.

Waardenburg [40] selbst konnte die Krankheit in 8 stark ausgesprochenen und in 5 Grenzfällen durch 4 Generationen verfolgen.

Auch über das familiäre Auftreten eines Teilsymptoms dieser Mißbildung — Turmschädel — ist berichtet.

Schüller [33] Großvater mütterlicherseits und Enkel.

Velhagen [38] Mutter und Tochter.

Mehner [22] Mutter und 2 Schwestern des Erkrankten.

Mannhot [20] Mutter, Schwester der Mutter und Kind.

Von der Syndaktylie wissen wir, daß sie erbanlagemäßig bedingt ist (Aschner-Engelmann [1]).

Die Frage einer Geschlechtsdisposition ist schwer zu beantworten, da in vielen Fällen das Geschlecht nicht angegeben ist. Nach Günther [13] ist das weibliche Geschlecht vielleicht prädisponiert, da sich unter den 54 Fällen mit Angabe des Geschlechts 25 weibliche und 13 männliche finden. Waardenburg [40] dagegen glaubt nicht an eine Geschlechtsbevorzugung. Das Verhältnis der von mir zusammengestellten Fälle ist, soweit das Geschlecht angegeben wurde, ungefähr gleich.

Ätiologie.

Bezüglich der Entstehung von Mißbildungen stößt man im Schrifttum gelegentlich immer noch auf die Erklärung, daß diese durch exogene Faktoren hervorgerufen werden sollen. Die meisten Autoren nehmen heute eine erbliche Belastung der Familie an. Was die allgemeine Entstehung der Turmschädelbildung anbelangt, so legte Virchow derselben eine prämature Synostose zugrunde, die durch Meningitis an der Schädelbasis hervorgerufen sei und so zu den Deformitäten des Schädels führe. Rieping [28] nimmt als Ursache aller Turmschädel eine Keimesvariation an, die durch eine Verschiebung der primären Ossifikationszentren des Stirn- und Scheitelbeines zur Kranznaht sich kundgibt und zu einer prämaturen Synostose führt. Der Grad der Verbildung soll abhängig sein von der Größe der fötalen Verschiebung der primären Knochenkerne. Im Verein mit

Nahtsynostosen kommen dann häufig andere Mißbildungen, wie Syndaktylie vor. Wenn also eine prämature Synostose der Lambda- und Kranznaht die Turmschädelform bedingt, so sind jene Fälle doch bemerkenswert, wo ausdrücklich das Geöffnetbleiben der Nähte hervorgehoben wird. (Eckhardt [10], Waardenburg [40]). Ganz modern klingt eine Erklärung Babes [2] im Jahre 1904; er will ein Zentrum (vielleicht die Hypophyse) annehmen, das die normale Entwicklung der Extremitäten bestimmt und dessen Verlagerung oder Veränderung eine Fehlentwicklung derselben zur Folge hat. Chotzen [8] denkt an eine ähnliche Ätiologie. Congenitale Lues, woran Bussola [6] und Roch [29] denken, lehnt Günther [13] ab. Es ist sicher, daß Anomalien des Amnions: wie pathologische Enge, abnorme Verwachsungen, Strangbildungen in der Ätiologie der Mißbildungen kaum eine Rolle spielen. Die Annahme einer amnialen Entstehungsursache der menschlichen Gliedmaßenmißbildungen will man nur für gewisse congenitale Queramputationen und unregelmäßige Stummelbildungen an Fingern und Zehen gelten lassen. Als sehr unwahrscheinlich gilt überhaupt ein amnialbedingter Entstehungsmechanismus für symmetrisch auftretende gekoppelte Mißbildungen, wie sie bei der Akrocephalosyndaktylie vorliegen. Aus der obenstehenden Zusammenstellung über heriditäres und familäres Auftreten der Akrocephalosyndaktylie ergibt sich, daß es sich wahrscheinlich um eine Familienkrankheit handelt, die auf erblicher Grundlage beruht. Auch die C. m. t. c. gehört wohl zu diesen erblichen Merkmalen. Thompson's [37] Fälle bei Geschwistern dürfen wir in diesem Sinne auswerten. Und auch Waldecker [41] glaubt, daß es sich bei der Schwester seines Patienten um eine abortive Form der C. m. t. c. handelt.

Wie soll man sich die auffallende Variation und das solitäre Auftreten all dieser Fälle erklären? Die moderne Vererbungslehre gibt uns am besten diese Antwort: „Ebensowenig wie der Chemiker, der mit Atomen rechnet, obwohl er diese selbst nie gesehen hat, ebensowenig verlassen wir den Boden naturwissenschaftlicher Tatsache, wenn wir mit dem Begriff von Erbeinheiten, Genen, Genenpaaren operieren, um gewisse Gesetzmäßigkeiten unseres empirischen Beobachtungsmaterials ausdrücken zu können" (Aschner-Engelmann [1]).

Für jede Gestalteigenheit gibt es bestimmte Erbanlagen bzw. zusammengehörige Erbanlagekomplexe. Diese Erbanlagen sind vererbbar. Denn wie soll man sich die tägliche Erfahrung erklären, daß die familiäre Ähnlichkeit der Gesichtsbildung verschiedener Individuen sich zuweilen bis zur scheinbaren Gleichheit steigern kann. Auch die krankhaften Erbanlagen kommen — wenn man von der Ausnahme der Mutation absieht, durch die aber schließlich einmal jede Erbanlage, also auch alle krankhaften Erbanlagen entstanden sind —

stets von den Eltern, von Vater oder von Mutter, oder von beiden her. Es ist nicht nötig, daß sie bei diesen in Erscheinung treten, sie können rezessiv sein und brauchen sich dann durch viele Generationen hindurch äußerlich nicht zu manifestieren. Es kann so ein Leiden „isoliert" auftreten, d. h. soweit die Kenntnis über die Familie des Kranken reicht, kann man keinen weiteren Fall in der Familie finden — und doch kann das Leiden ausgesprochen erblich sein. Nun führt nicht das gleiche Gen immer wieder zu den ihm entsprechenden phänotypischen Merkmal. Dieses ist von zwei Faktoren abhängig: von Einflüssen der Umwelt und von direkten oder indirekten Einflüssen der übrigen Gene — oder auch Genreihen; daher ist es erklärlich, daß dominante Erbanlagen nicht selten im Erbgang eine Generation überspringen.

Will man also einen Einblick in die ursächlichen Entwicklungsvorgänge haben, so muß man sich von der statischen Auffassung der Vererbung loslösen. Zu einem tieferen Verständnis gelangt man, wenn man die Vorgänge als physiologisches, funktionelles, also biologisches Geschehen ansieht. Da man bei der Akrocephalosyndaktylie immer eine regelmäßige Vergesellschaftung der gleichen multiplen Mißbildungen findet, so darf man auch hier eine Anomalie eines bestimmten Genkomplexes vermuten. Die auffallende Variation des phänotypischen Bildes ist auf mehr oder weniger tiefgreifende Komplikationen frührerer Entwicklungsstadien zurückzuführen. Die Manifestierung der Gene kann in jedem Stadium der Keimesentwicklung stattfinden. Dieses kann erbbedingt sein. Wird nun durch eine krankhafte Erbanlage ein Reaktionsablauf gestört, von welchem weitere Entwicklungsstadien abhängen, so ist die Auswirkung der betreffenden Erbanlage eine viel mannigfaltigere: „Falsche Ausführung der Fundamente wirkt sich verhängnisvoller aus wie Fehler bei der letzten Ausschmückung" (P. Hertwig).

Daß man aber noch mit völlig anderen, bisher uns unbekannten Entwicklungsvorgängen rechnen muß, geht aus den sehr sorgfältigen Untersuchungen von Bonnevie [3] hervor. Little und Bagg haben durch Röntgenstrahlen bei einem Mäusestamm eine Mutation erzielen können, die Augen- und Fußanomalien bedingt und rezessiv erblich ist. Bagg fand bei der Untersuchung der späteren Embryonalstadien dieser anormalen Mäuse, daß als Vorläufer der charakteristischen Vorderfußanomalien mehr oder weniger große, auf der dorsalen Fußseite gelegene Blutblasen auftraten und diese bei jüngeren Embryonen teilweise auch mit klarer Flüssigkeit gefüllt waren. Bonnevie [3] hat diese Untersuchungen an demselben Mäusestamm weitergeführt und es ergibt sich als Resultat, daß die Blasenflüssigkeit aus der von Weed an Schweineembryonen entdeckten „vorderen Nackenlücke" stammt, die sich bei etwa 7 mm langen Embryonen für kurze Zeit bildet und dann wieder schließt. Diese Lücke ist inzwischen auf der gleichen Entwicklungsstufe auch von Bonnevie [3] bei menschlichen Embryonen nachgewiesen worden. Diese nur embryonal existierende Lücke in der dünnen Decke der Medulla oblongata scheint für eine normale Verteilung der im Innern des Medullarrohres sezernierten Cerebrospinalflüssigkeit und dadurch weiter auch für eine Regulierung des Gehirndruckes von Bedeutung zu sein.

Es handelt sich bei den Little- und Bagg'schen Mäusen also um Träger eines rezessiven Hauptfaktors, der sich hauptsächlich in einer, wahrscheinlich auf einen abnorm hohen Gehirndruck zurückführbaren, quantitativen Steigerung, einer also auch normal aus der vorderen Nachhirnlücke ausgeschiedenen Flüssigkeitsmenge manifestiert.

Durch den hohen Druck ist ein Vordringen der Flüssigkeit unter die Haut erklärlich und damit die Möglichkeit zum „Wandern" der Blasen gegeben, wobei der Weg von der Konfiguration des Oberflächenreliefs abhängig ist. Da die Blasen an den Extremitätenenden nicht weiterwandern können, nicht resorbiert werden und dadurch die Flüssigkeitsmenge durch Transsudation und Blutaustritt zunimmt, so kann durch Druckwirkung eine Entwicklungsstörung gerade vor sich gehender, formativer Prozesse die Folge sein.

Interessant ist nun, daß hier ein Fall vorliegt, wo die Entwicklungsmechanik von Mißbildungen weit auseinanderliegender Körpergebiete klargelegt wird und aufgewiesen wird, wie die Manifestierung einer genotypisch angelegten Abnormität zustande kommt. Ullrich glaubt, daß es berechtigt ist, das sogenannte „lymphangiektatische Ödem" der Neugeborenen, daß sich nach den Beschreibungen vorwiegend im Nacken, im Gesicht und in asymmetrischer Verteilung an den Extremitäten lokalisiert und das sich im Verlauf des ersten Lebensjahres vollkommen zurückbildet, in den Kreis der Bonnevie'schen [3] Entdeckungen einzubeziehen. In der Tat weisen die Mäuse Schädelanomalien - im Sinne einer Akrocephalie — auf; und ebenso zeigen sich Deformitäten an den Füßen. Doch treten diese in der überwiegenden Mehrzahl asymmetrisch auf; daher wird es etwas gewagt erscheinen, einen möglichen Zusammenhang mit der A. s. konstruieren zu wollen.

Lebenserwartung.

Wenn man über die Lebenserwartung d. h. Lebensfähigkeit überhaupt und Lebensmöglichkeit im sozialen Sinne, etwas aussagen will, so ist es zweckmäßig, sich über den Begriff Mißbildung klar zu sein. Schwalbe [32] gibt folgende Begriffsbestimmung: „Mißbildung ist eine während der fötalen Entwicklung zustande gekommene, also angeborene Veränderung der Morphologie eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der Spezies gelegen ist." Die Mißbildung kann daher in unterschiedlichem Grade ausgebildet sein; also sich in leichten und schweren Fällen äußern. Wenn ich daraufhin das Krankengut untersuche, so finde ich, daß die A. s., von einigen Fällen, zu denen auch unsere Patientin zu zählen ist, abgesehen, als schwere

Mißbildung zu bewerten ist. Man darf annehmen, daß die A. s. schon im Fötalstadium ein stark wirksamer Letalfaktor zu sein scheint und daher eine große Anzahl derartig belasteter Keime schon in früher Embryonalzeit zugrunde geht. Vielleicht sind einige Aborte in diesem Sinne zu deuten! Alles dieses läßt es uns verstehen, wenn die A. s. relativ selten familär auftritt. Oder es kommt zu einer Frühgeburt (Bronfenbrenner [4]). Viele der mitgeteilten Fälle starben schon gleich nach der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten. Doch erreicht ein ganzer Teil auch ein höheres Alter (Chotzen [8]). Im sozialen Sinne ist die Mehrzahl der Betroffenen als körperlich und oft auch geistig minderwertig zu bezeichnen. Sie bleiben psychisch häufig auf der Stufe eines Kleinkindes stehen und sind unter Umständen auch in höherem Alter pflegebedürftig. Auf Grund der im Schrifttum über hereditäres und familiäres Auftreten berichteten Fälle und der modernen Vererbungsforschung halten wir es für wahrscheinlich, daß der Gesamtkomplex: Turmschädel, Syndaktylie — und in unserem Fall die C. m. t. c. — endogen und genotypisch bedingt ist. Wegen der vielen Manifestationsschwankungen ist es nicht leicht, eine sichere Erbprognose vorauszusagen. Immerhin muß in leichten Fällen bei der Eheberatung darauf hingewiesen werden, daß bei den Nachkommen Anomalien wieder auftreten können.

Wenn unser Wissen über die eigentliche Entstehung noch Lücken aufweist, so liegt dieses an den großen Schwierigkeiten, mit denen die teratologische Forschung gerade beim Menschen zu kämpfen hat. Die Mißbildungen, die wir zu Gesicht bekommen, sind in den meisten Fällen gänzlich ausgebildet. Es fehlen aber die einzelnen Zwischenstadien in dem embryonalen Geschehen. So sind alle Erklärungsversuche bis zu einem gewissen Grade spekulative und theoretische Anschauungen, die das „Wie" sehr gut veranschaulichen, — man denke an den Bonnevie'schen [3] Wirkungsmechanismus — das „Warum" aber nicht klären können.

Zusammenfassung.

Es wird ein 6½ Jahre altes Mädchen beschrieben, das das Krankheitsbild einer Akrocephalosyndaktylie (Apert) zeigt, von der im Schrifttum 31 Fälle mitgeteilt werden. Besonders berücksichtigt werden die Mitteilungen über familiäres Auftreten. Die Akrocephalosyndaktylie ist bei unserer Patientin mit einer Cutis marmorata teleangiectatica congenita kombiniert. Berichte über diese Hautanomalie finden sich nur sehr spärlich in der Literatur.

Mitgeteilt von		Alter, Geschl.	Schädel	Veränderungen des Gesichts und Gesich		
				Augen	Nase, Ohren, Kiefer	Mund
Bronfenbrenner		6 J. ♂	Impressiones digitatae		Kleiner Oberkiefer Unterkiefer prognath	Uvula verspät 1. Zahr naten
Chotzen	a)	44 J. ♂	Akrocephal	Hyper-theleorismus, Exophthalmus	Deviation des Septums, Progenie	Schma enger defekt
„	b)	13 J. ♂	Asymmetrischer akrocephaler Schädel	Weiter Augenabstand, Nystagmus	Breite Nasenwurzel Gesicht asymmetr.	Gaum eng. Wuche
„	c)	12 J. ♂	Abnorme Schädelform	Großer Augenabstand, Mongolenfalte	Asymmetrie des Gesichts, eingesunkene Nase, Septumverbiegung	Gaum schma mäßig stellun
Eckhardt	a)	4 T. ♀	Turmschädel, spaltförm. große Fontanelle, klaffende Pfeilnaht	Exophthalmus	Asymmetrie des Gesichts	Wolfsr
„	b)	1 M. ♀	Turmschädel mit Knochendefekten, Lambdanaht klafft	Exophthalmus	Eingezogene Nasenwurzel	
„	c)	13 T. ♀	Turmschädel, offene Stirnnaht	Exophthalmus		Harte Gaum
„	d)	1 J. ♀	Turmschädel mit klaffender Stirnnaht	Exophthalmus	Sattelnase	Subm Gaum
Flinker		45 J. ♀	Turmschädel, Stirnhöcker stark vorgewölbt	Exophthalmus	Sattelnase	Hohe Zahnc
Gruber	a)	Sektion ♀	Turmschädel			
„	b)	Sektion ♂	Turmschädel, vordere Fontanelle klafft weit			Lippe
„	c)	Sektion	Breite, hohe Stirn	Mikrophthalmus	Archinencephalie	Lippe Rach

sskeletts und Rachen	Extremitäten	Sonstige Abweichungen	Psyche	Familienanamnese
gespalten te Dentition mit 18 Mo-		Nabelhernie; beiderseitige Leistenhernie, Kryptorchismus, angeborener Herzfehler, Spina bifida	Sprachstörungen	Frühgeburt Vater Trinker
er und Gaumen, s Gebiß	Zeige- und Mittelfinger. Syndaktylie. Zwischen letzten Zehen beiderseits Schwimmhautbildung	Kryptorchismus	Sprache stark stotternd, Migräne	Der Vater und zwei Söhne weisen diese Anomalien auf. Über weitere Fälle in der Familie ist nichts zu erfahren
n hoch und denoide rungen	Syndaktylien an Händen und Füßen	Kryptorchismus Spina bifida	Geistig debil Migräne	desgl.
n hoch, . Unregel- Zahn- g	Häutige Syndaktylien an Händen und Füßen	Kryptorchismus Doppelte Haarwirbel	Geistig debil	desgl.
achen	Teils häutige, teils knöcherne Syndaktylien an Händen und Füßen	Angeborene Struma		Ein Onkel väterlicherseits hat eine Tochter, die von Geburt an nur nur mit Maschine gehen kann
	Die Hände bilden unförmige Klumpen. Syndaktylie aller 5 Zehen			In der Familie nichts bekannt
und weiche en gespalten	Syndaktylien, teils knöchern, an Händen und Füßen			Familienanamnese ergibt nichts
ıköse enspalte	Vollständige Syndaktylie der Finger und der Zehen			In der Familie nichts bekannt
Gaumen efekte	Weichteilsyndaktylie an Händen und Füßen	Kropf auf der r. Seite, Luxationen im linken Schulter- und in beiden Hüftgelenken		Keine erbliche Belastung nachweisbar
	Knöcherne u. häutige Verwachsungen an den Fingern, Verkürzungsersch. mit Mangel an Phalangen			
r spalte	Kurze Arme und Beine. Polydaktylie. Syndaktylie	Polycystische Entwicklungsstörung der Nieren		
r-Kieferspalte, enzunge	Syndaktylien			

Mitgeteilt von	Alter, Geschl.	Schädel	Veränderungen des Gesichts und Gesich		
			Augen	Nase, Ohren, Kiefer	Mun
Kreindler u. Schachter	6 J. ♂	Turmschädel	Ptosis	Unterentwicklung des linken Oberkiefers	
Liceaga	11 J. ♀	Turmschädel, Frontalhöcker	Exophthalmus	Adlernase	Lücke
Pritchard	5 M.	Turmschädel			
Roch	25 J. ♂	Turmschädel	Exophthalmus	Sattelnase	Hohe Zahn
Roger	16 J. ♀	Turmschädel	Abnorme Augenbewegung		
Saethre	32 J. ♀	Turmschädel		Asymmetrie des Gesichts	
Schwarzweller	7 J. ♀	Turmschädel Impressiones digitatae	Exophthalmus	Asymmetrie des Gesichts	Trich Gaun
Sittig u. Baumrück	51 J. ♂	Turmschädel Impressiones digitatae			
Waardenburg a)	4 T. ♂	Turmschädel, große offene Fontanelle, Pfeilnaht klafft weit	Hypertheleorismus	Papageiennase Mißgebildete Ohren Unterentwicklung des Unterkiefers	Gaur
,, b)	8 Pers. in einer Familie	Turmschädel		Gesichtsasymmetrie	
Weil	♂	Turmschädel			
Frage 85 Med. Wschr. S. 926 (1932)	4 T. ♀	Turmschädel		Eingesunkene Nasenwurzel	

tsskeletts und Rachen	Extremitäten	Sonstige Abweichungen	Psyche	Familienanamnese
	Syndaktylie			
ngebiß	Finger und Zehen sind klein und verkrüppelt	Große Schlüsselbeine, breite Intercostalräume	Geistig debil	
	Syndaktylie		Geistig normal	
Gaumen nomalien	Hände mißgestaltet Endglieder fehlen Füße: Verwachsungen, gemeinsame Nagelplatte		Geringe Intelligenz	Eine Tante war geistesschwach und hatte mißgestaltete Hände
	Syndaktylie			
	Syndaktylie an den Händen und in geringem Maße an den Füßen	Cervicale u. sakrale Skelettdefekte Segmentale Riesennaevus am Rücken		Bei Mutter u. Schwester Turmschädel u. partielle Syndaktylie an Händen und Füßen. Bruder der Großmutter mütterlicherseits Syndaktylie. Alle 3 hatten dieselben Verwachsungen
terförmiger ien	Syndaktylie an Händen und Füßen			Mutter hatte drei Fehlgeburten
	Nur an den Füßen Syndaktylien			Eine Schwester hatte Turmschädel und Syndaktylien an den Händen
nenspalte	Finger und Zehen zeigen bilateralsymmetrische Abweichungen	Standabweichung der Schlüsselbeine, angeb. Herzfehler, Pseudohermaphroditismus, Kryptorchismus, Kontraktion der Ellbogen- und Kniegelenke		
	Syndaktylie		Intelligenzschwäche und Migräne	Familie, wo bei 8 Personen und 5 Grenzfällen durch 4 Generationen die Acrocephalosyndaktylie bestand
	Syndaktylie aller 4 Extremitäten			Ein Bruder hat ebenfalls Syndaktylien aller Extremitäten
	Finger und Zehen sind zusammengewachsen			Eltern verwandt: Gemeinsamer Urgroßvater

Schrifttum.

1. Ascher, B. u. Engelmann, G.: Konstitutionspathologie in der Orthopädie. Wien-Berlin 1928.
2. Babes, V.: Berl. klin. Wschr. 1904 II, 464.
3. Bonnevie, Chr.: Erbarzt **2**, 145, (1935).
4. Bronfenbrenner, A.N.: Ref. Zbl. f. Neurolog. **66**, 756, (1933).
5. Brünauer, R.: Handbuch der Kinderkrankheiten von Pfaundler-Schloßmann. **10**, 226, Berlin 1935.
6. Bussola, E.: Ref. Zbl. f. Neurolog. **54**, 238, (1930).
7. Carpenter, G.: Zitiert: Aschner, B. u. Engelmann, G.
8. Chotzen: Mschr. f. Kinderheilk. **55**, 97, (1933).
9. Christiansen, T.: Zitiert: Sittig und Baumrück.
10. Eckhardt, M.: Dissertation, München 1932.
11. Fischer, E.: Verhdl. d. Kongr. f. inn. Med. 1934, 9.
12. Flinker, A.: Virchow's Arch. **280**, 546, (1931).
13. Günther, H.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **40**, 40, (1931). — Virchow's Arch. **278**, 309, (1930).
14. Gruber, G.B.: Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. **93**, 459, (1934).
15. Hellner, H.: Arch. f. klin. Chir. **172**, 133, (1932).
16. Kreindler, A. et Schachter, M.: Ref. Zbl. f. Neurolog. **74**, 638, (1935).
17. Lesné, E., Clement, R. et Gilbert-Dreyfus: Ref. Zbl. f. Kinderheilk. **23**, 313, (1930).
18. Liceaga, F.J.: Ref. Zbl. f. Kinderheilk. **33**, 334, (1927).
19. Lohuizen, H.J. van: Ref. Zbl. f. Hautkrkh. **5**, 492, (1922).
20. Mannhot: Münch. med. Wschr. 1911 I, 1265.
21. Mastromarino, A.: Ref. Zbl. f. Radiolog. **21**, 454, (1936).
22. Mehner, A.: Klin. Mbl. f. Augenheilk. **67**, 204, (1921).
23. Müller, W.: Die angeborenen Fehlbildungen der Hand. Leipzig 1937.
24. Nägli, O.: Verhdl. d. Kongr. f. inn. Med. 1934, 54.
25. Norwig, J.: Ref. Zbl. f. Neurolog. **53**, 480, (1929).
26. Ogilvie u. Posel: Ref. Zbl. f. Neurolog. **48**, 319, (1928).
27. Pritchard, E.: Ref. Zbl. f. Kinderheilk. **25**, 252, (1931).
28. Rieping, A.: Dtsch. Ztschr. f. Chir. **148**, 1, (1919).
29. Roch: Ref. Zbl. f. Hautkrht. **46**, 766, (1933).
30. Roger, H.: Ref. Zbl. f. Neurolog. **72**, 202, (1934).
31. Säthre, H.: Ztschr. f. Nervenheilk. **117/9**, 533, (1931).
32. Schwalbe, C.: Mißbildungslehre. I. Teil. Jena 1906.
33. Schüller: Zbl. f. Augenheilk. 1881, 236.
34. Schwarzweller, F.: Zbl. f. Vererb. u. Konstitutionsl. **20**, 341, (1937).
35. Sittig, O. u. Baumrück, K.O.: Med. Klin. 1938, I, 502.
36. Stauder, K.H.: Fortschr. d. Neurolog. u. Psychiatr. 1935, 127.
37. Thompson, Sydney: Brit. Journ. Dermatolog. **35**, 455, (1923).

38. Velhagen, K.: Münch. med. Wschr. 1904, II, 1389.
39. Verschner, C.v.: Verhdl. d. Dtsch. orthop. Ges. Beilagheft d. Ztschr. f. orthop. Chir. **55**, 9, (1931).
— Verhdl. d. Kongr. f. inn. Med. 1934, 35.
40. Waardenburg, P.J.: Klin. Mbl. f. Augenheilk. **92**, 29, (1934).
— Erbarzt. Heft 7, 109, (1934).
— Ref. Zbl. f. Neurolog. **77**, 421, (1935).
41. Waldecker, K.: Dermatolog. Wschr. **104**, 486, (1937).
42. Weech, A.A.: Zitiert: H. Günther.
43. Weil: Zbl. f. Chir. **59**, 1488, (1932).
44. West, v.: Ref. Zbl. f. Hautkrh. **17**, 192, (1923).
45. Wigert, V.: Acta psychiatr. et neurolog. **8**, 700.
46. Ullrich, O.: Mschr. f. Kinderheilk. **68**, 94, (1937).
— Handbuch der Neurologie von Bumke und Förster. **XVI**, 168. Berlin 1936.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich als Sohn des Bauern Franz Vorwerk am 1.8.1912 zu Lohe (Westfalen). Ich besuchte die Aufbauschule zu Eickelborn, kam dann auf das Reformgymnasium zu Lippstadt, wo ich 1933 das Zeugnis der Reife erhielt. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Universität Münster, wo ich im März 1936 das Physikum machte, nachdem ich vorher ein halbes Jahr meiner Arbeitsdienstpflicht genügt hatte. Die klinischen Semester verbrachte ich in Königsberg und Göttingen. Mein Staatsexamen beabsichtige ich im Frühjahr 1939 in Göttingen zu machen.